



DEUTSCHES
PATENTAMT

- 21 Aktenzeichen:
22 Anmeldetag:
43 Offenlegungstag:

P 31 47 377.6
30. 11. 81
1. 6. 83

- 21 Anmelder:

Akzo GmbH, 5600 Wuppertal, DE

- 27 Erfinder:

Antrag auf Nichtnennung

- 52 Recherchenergebnis gem. § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG:

DE-OS 31 00 150
DE-OS 28 48 683
DE-OS 28 08 237
DE-OS 26 42 535
EP 00 01 074
FR-AS 23 55 515
US 41 91 182

DE-Z: »Medizinal Markt/ Acta Medicotecnica«, 27. Jg.,
Nr. 9/1979, S. 279, 280, 282-284;
»Medizinal Markt/Acta Medicotecnica«, 27. Jg., Nr. 6,
1979, S. 180-182, 184, 185;

Behördeneigentlich

- 54 Verfahren und Vorrichtung zur extrakorporalen Entfernung von an Eiweißkörpern gebundenen Toxinen

Verfahren und Vorrichtung zur extrakorporalen Entfernung von an Eiweißkörpern gebundenen Toxinen aus dem Blut, dadurch gekennzeichnet, daß in einer ersten Stufe Blutplasma von den zellulären Bestandteilen abgetrennt wird, in einer zweiten Stufe dem Blutplasma eine Lösung von niedermolekularen Spaltreagenzien zugemischt wird und je nach Spaltreagenz nach einer Verweilzeit von wenigen Sekunden bis zu 30 Minuten in einer dritten Stufe das behandelte Blutplasma einer Behandlung in einer künstlichen Niere unterworfen wird, und schließlich das erhaltene Plasma mit den abgetrennten zellulären Bestandteilen vereinigt wird. Die Behandlung in einer künstlichen Niere kann als Dialyse und/oder Filtration erfolgen. Die Abtrennung des Blutplasmas erfolgt nach einer bevorzugten Ausführungsform in einem Mikrofilter. Die Vorrichtung vereinigt Plasmatreinereinrichtung, Mischeinrichtung und künstliche Niere zu einer Einheit.

(31 47 377)

DE 31 47 377 A 1

DE 31 47 377 A 1

A3GW32000

Patentansprüche

1. Verfahren zur extrakorporalen Entfernung von an Eiweißkörpern gebundenen Toxinen aus dem Blut, dadurch gekennzeichnet, daß
in einer ersten Stufe Blutplasma von den zellulären Bestandteilen abgetrennt wird,
in einer zweiten Stufe dem Blutplasma eine Lösung von niedermolekularen Spaltreagenzien zugemischt wird und je nach Spaltreagenz nach einer Verweilzeit von wenigen Sekunden bis zu 30 Minuten
in einer dritten Stufe das behandelte Blutplasma einer Behandlung in einer künstlichen Niere unterworfen wird, und schließlich das erhaltene Plasma mit den abgetrennten zellulären Bestandteilen vereinigt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Blutplasma von den zellulären Bestandteilen durch Zentrifugieren abgetrennt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Blutplasma von den zellulären Bestandteilen durch Mikrofiltration abgetrennt wird.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zumischung der Lösung mit Spaltreagenzien unter Ausbildung von Turbulenzen in den Strom des Blutplasmas erfolgt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Spaltreagenzien je nach Reagenz in einer Konzentration von 1 mmol/l bis 1 mol/l gelöst sind.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Spaltreagenzien in gepufferter physiologischer Kochsalzlösung gelöst sind.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung von Spaltreagenzien mit dem Blutplasma im Gewichtsverhältnis von 1 : 100 bis 2 : 1 gemischt wird.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung in einer künstlichen Niere als Dialyse erfolgt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung in einer künstlichen Niere als Filtration erfolgt.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung in einer künstlichen Niere als Kombination aus Dialyse und Filtration erfolgt.

11. Verfahren nach den Ansprüchen 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung in einer künstlichen Niere in mehreren hintereinander angeordneten Dialyse- und/oder Filtrationseinheiten erfolgt.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das die künstliche Niere verlassende Blutplasma teilweise in die künstliche Niere zurückgeführt wird.
13. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 bis 12, gekennzeichnet durch eine Plasmatrenn-einrichtung (2), eine Mischeinrichtung (3), eine künstliche Niere (4) sowie Flüssigkeitsleitungen (6; 7; 8; 9; 10, 11), die wie folgt angeordnet sind: Eine zur Bluteintrittsöffnung (13) der Plasmatrenn-einrichtung (2) führende erste Verbindungsleitung (6), eine von der Plasmaaustrittsöffnung (14) der Plasmatrenn-einrichtung (2) zur Mischeinrichtung (3) führende zweite Verbindungsleitung (7), eine von der Mischeinrichtung (3) zur künstlichen Niere (4) führende dritte Verbindungsleitung (8), eine von der künstlichen Niere (4) zu einer Blut-abführleitung (11) führende vierte Verbindungsleitung (9) sowie gegebenenfalls eine von der Blutaustrittsöffnung (15) der Plasmatrenn-einrichtung (2) ebenfalls zu der Blutabführ-leitung (11) führende fünfte Verbindungsleitung (10).
14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Plasmatrenn-einrichtung (2) eine Plasmazentri-fuge ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Plasmatreneinrichtung (2) ein Plasmafilter (Mikrofilter) ist.
16. Vorrichtung nach Anspruch 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischeinrichtung (3) ein geschlossenes Rührgefäß ist.
17. Vorrichtung nach Anspruch 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischeinrichtung (3) eine mit Injektorwirkung arbeitende Mischdüse ist.
18. Vorrichtung nach Anspruch 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die künstliche Niere (4) mindestens eine Dialyseeinrichtung ist.
19. Vorrichtung nach Anspruch 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die künstliche Niere (4) mindestens ein Filter ist.
20. Vorrichtung nach Anspruch 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die künstliche Niere (4) aus mindestens einer Dialyseeinrichtung und mindestens einem Filter besteht.
21. Vorrichtung nach Anspruch 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen der Mischeinrichtung (3) und der künstlichen Niere (4) ein die Verweilzeit erhöhendes Puffergefäß (17) angeordnet ist.

22. Vorrichtung nach Anspruch 13 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß nach der künstlichen Niere (4) eine von der vierten Verbindungsleitung (9) wegführende und vor der künstlichen Niere (4) in den Plasmastrom mündende Rezirkulationsleitung (18) und eine den Rezirkulationsstrom bewirkende Fördereinrichtung (19) angeordnet ist.
23. Vorrichtung nach Anspruch 13 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung einer Lösung aus Spaltreagenzien und einem beliebigen Lösungsmittel eine Hilfsmischeinrichtung (20) angeordnet ist, die mit der Mischeinrichtung (3) fluidleitend verbunden ist.

Verfahren und Vorrichtung zur extrakor-
poralen Entfernung von an Eiweißkörpern
gebundenen Toxinen.

A k z o GmbH

Wuppertal

-.--.-.-

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur extrakorporalen Entfernung von an Eiweißkörpern gebundenen Toxinen.

In den Körper gelangte Toxine - seien es Abbauprodukte aus dem Stoffwechsel oder seien es Giftstoffe, die mit der Nahrung oder als Medikamente aufgenommen wurden - werden in vielen Fällen im Blutstrom an Eiweißkörper gebunden und in der Leber zu harnpflichtigen Stoffen verarbeitet, die dann durch die Niere ausgeschieden werden. Es gibt Fälle, in welchen dieser natürliche Entgiftungsmechanismus in der Leber versagt, wodurch sich die Toxine so stark anreichern, daß das natürliche Transport- und Puffersystem der Bluteiweiße, insbesondere des Albumins, überfordert wird und dem Massenwirkungsgesetz folgend physiologisch unverträglich hohe Konzentrationen freier Toxine im Blut auftreten.

Ein solcher Fall ist unter anderem oft gegeben bei akuten Schlafmittelvergiftungen, bei schockbedingtem temporärem Leberversagen mit Komazustand oder auch chronischem Leberschaden. Deshalb besteht das Bedürfnis nach einem Verfahren, welches die extrakorporale Entfernung solcher eiweißgebundener Toxine ermöglicht, ohne insbesondere die übrigen im Blutplasma enthaltenen Stoffe zu schädigen.

Es sind zwar bereits Verfahren bekannt geworden, die die Abtrennung von Toxinen zum Gegenstand haben, die jedoch im allgemeinen in Kombination mit Adsorptionsmitteln arbeiten. Hier ist einmal die Hämo-perfusion zu nennen, bei der Blut über eine Adsorbentenschicht geleitet wird und bei der dann Toxine von den Adsorbentien aufgenommen werden. Das Verfahren ist wenig spezifisch und führt insbesondere bei Toxinen, die an Eiweißkörper gebunden sind, nicht zum Ziel.

In der DE-OS 25 59 154 und der DE-OS 30 04 990 werden Verfahren und Vorrichtungen beschrieben, bei denen die Adsorbentien zunächst mit Aggregationshemmern behandelt und in oder hinter eine Membran eingebettet werden. Außerdem werden dort auch Spaltreagenzien eingesetzt, die die Bindung zwischen Toxinen und Eiweißkörpern spalten. Hierbei wird zwar eine Spaltung der an Eiweißkörper gebundenen Toxine erreicht. Wegen der nebeneinander sich abspielenden Gleichgewichtseinstellungen zwischen Spaltreagenz, eiweißgebundenen Toxinen und abgespaltenen Toxinen, sowie bei der Adsorption an Adsorbentien ist die Wirksamkeit gering und es verbleiben sowohl Spaltreagenzien als auch Toxine in gewisser Menge im Blut.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, welche eine höhere Wirksamkeit ermöglichen, die Giftstoffe in höherem Maße entfernen und in der Handhabung wenig Probleme mit sich bringen.

Gelöst wird die Aufgabe durch ein Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß in einer ersten Stufe Blutplasma von den zellulären Bestandteilen abgetrennt wird, in einer zweiten Stufe dem Blutplasma eine Lösung von niedermolekularen Spaltreagenzien zugemischt wird und nach einer Verweilzeit je nach Spaltreagenz von wenigen Sekunden bis zu 30 Minuten in einer dritten Stufe das behandelte Blutplasma einer Behandlung in einer künstlichen Niere unterworfen wird und schließlich das erhaltene Plasma mit den abgetrennten zellulären Bestandteilen vereinigt wird.

Eine bevorzugte Möglichkeit zur Abtrennung der zellulären Bestandteile besteht darin, daß das Blutplasma durch Zentrifugieren von den zellulären Bestandteilen abgetrennt wird. Das Zentrifugieren hat jedoch den Nachteil, daß die Gefahr besteht, daß die zellulären Bestandteile durch die hohe mechanische Beanspruchung geschädigt werden können.

Diesen Nachteil weist eine andere bevorzugte Möglichkeit zur Abtrennung der zellulären Bestandteile durch Mikrofiltration nicht auf.

Eine sehr wesentliche Maßnahme im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegt darin, daß dem Blutplasma eine Lösung von

niedermolekularen Spaltreagenzien zugemischt wird. Solche niedermolekularen Spaltreagenzien sind an sich bereits bekannt. Beispielsweise können als solche Acetylsalicylsäure, Acetylaminophenole, p-Aminosalicylsäure, Acetylcystein, Cystein, Fettsäuren mit 10-18 C-Atomen, sowie auch Harnstoff (in ausreichend hoher Konzentration) eingesetzt werden. Für die zur Spaltreaktion benötigte Reaktionszeit reichen in vielen Fällen, insbesondere wenn das Spaltreagenz in höherer Konzentration angewendet wird, bereits 2 Sekunden Verweilzeit für eine praktisch vollständige Spaltung aus. Bei schnell ablaufenden Spaltreaktionen erfolgt die Zermischung der Spaltreagenzlösung vorzugsweise unter Ausbildung von Turbulenzen in den Strom des Blutplasmas. Die Spaltreagenzien sind vorzugsweise in einer Konzentration von 1 mmol/l bis 1 mol/l bevorzugt in gepufferter physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Für eine rasche Spaltungsreaktion ist es vor allem erforderlich, daß in der Mischung des Plasmas mit der Spaltreagenzienlösung eine möglichst hohe Konzentration an Spaltreagenzien eingestellt wird. Dazu wird vorzugsweise die Lösung von Spaltreagenzien mit dem Blutplasma im Gewichtsverhältnis von 1 : 100 bis 2 : 1 gemischt.

Die Spaltreaktion bewirkt, daß die Toxine in ihrer niedermolekularen Form mit Molekulargewichten von im allgemeinen weniger als 1000 im Plasma vorliegen und damit zwar nicht in die üblichen harnpflichtigen Stoffe umgewandelt wurden. Sie sind aber doch entsprechend den harnpflichtigen Stoffen innerhalb einer künstlichen Niere abtrennbar geworden. Da darüber hinaus auch die Spaltreagenzien niedermolekular sind und ebenfalls in einer künstlichen Niere abtrennbar sind, werden in einer nachgeschalteten Stufe diese nieder-

molekularen Spaltreagenzien und die niedermolekularen Toxine durch eine Behandlung in einer künstlichen Niere abgetrennt. Eine bevorzugte Ausführungsform besteht darin, daß die Behandlung in einer künstlichen Niere als Dialyse erfolgt.

In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung erfolgt die Behandlung in einer künstlichen Niere als Filtration. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei Anwendung des Dialyseprinzips die verschiedenen zu dialysierenden Stoffe entsprechend ihrer Konzentration und ihrer Molekülgröße abgetrennt werden, während bei der Filtration bis zur Ausschlußgrenze die Moleküle gleichbleibend entsprechend ihrer Konzentration ausgeschieden werden. Dabei verliert die Lösung zusätzlich an Filtratwasser, was vorher oder hinterher entsprechend ausgeglichen werden muß. Es kann in den Fällen in denen Stoffe mit geringerem Molekulargewicht in größerer Konzentration vorliegen vorzugsweise die Dialyse eingesetzt werden, während bei größerem Anteil an Stoffen mit höherem Molekulargewicht die Filtration Vorteile bringt.

Es ist von besonderem Vorteil beide Methoden in einer künstlichen Niere zu vereinigen, wenn man zunächst die Plasmaplöschung der Dialyse und anschließend der Filtration oder umgekehrt unterwirft. Deshalb liegt eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darin, daß die Behandlung in einer künstlichen Niere als Kombination aus Dialyse und Filtration erfolgt.

Da es von besonderer Bedeutung ist, daß die Abtrennung der Toxine und der Spaltreagenzien bei der Behandlung in der künstlichen Niere möglichst vollständig erfolgen soll, ergibt sich eine weitere Ausführungsform der Erfindung dadurch, daß die Behandlung in mehreren hintereinander angeordneten Dialyse- und/oder Filtrationseinheiten erfolgt.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Behandlung in einer künstlichen Niere liegt darin, daß das die künstliche Niere verlassende Blutplasma teilweise in die künstliche Niere zurückgeführt wird und dort in einem weiteren Umlauf der Dialyse und/oder der Filtration unterworfen wird. Das die künstliche Niere verlassende Reinplasma wird mit den zuvor abgetrennten zellulären Bestandteilen zu einem vollwertigen Blut vereinigt. Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird damit ein von Toxinen befreites Blut gewonnen, welches sich vor allem zur Reinfusion beim gleichen Patienten eignet.

Die Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens weist folgende erfindungswesentliche Teile auf, die in der Reihenfolge der Aufzählung strömungstechnisch hintereinander geschaltet sind: Eine Plasmatreneinrichtung, eine Mischeinrichtung, eine künstliche Niere sowie folgende Flüssigkeitsleitungen, die wie folgt angeordnet sind: Eine zur Bluteintrittsöffnung der Plasmatreneinrichtung führende erste Verbindungsleitung (Blutleitung) eine von der Plasmaaustrittsöffnung der Plasmatreneinrichtung zur Mischeinrichtung führende zweite Verbindungsleitung (Plasmaleitung),

eine von der Mischeinrichtung zur künstlichen Niere führende dritte Verbindungsleitung (Gemischleitung), eine von der künstlichen Niere zu einer Blutabführleitung führende vierte Verbindungsleitung (Reinplasmaleitung) sowie gegebenenfalls eine von der (Dick-) Blutaustrittsöffnung der Plasmatrenneinrichtung ebenfalls zu der Blutabführleitung führende fünfte Verbindungsleitung (Dickblutleitung).

Zur schonenden Behandlung des Blutes erfolgt seine Förderung durch die erfindungsgemäße Vorrichtung vorteilhafterweise durch natürliches Gefälle, indem das Blut aus einem erhöht angeordneten Vorlagegefäß der Vorrichtung zugeführt wird, und/oder indem die genannten Einrichtungen untereinander bzw. auf unterschiedlichem Niveau angeordnet sind. Es ist jedoch auch möglich, alternativ oder zusätzlich eine Förder-einrichtung zu verwenden. Als Fördereinrichtung können übliche Blutpumpen oder diesen entsprechende Einrichtungen verwendet werden, wie sie auch bei anderen - an sich bekannten - Verfahren und Vorrichtungen bevorzugt werden, bei denen Blut zu einem anderen Zweck durch geschlossene Leitungen gefördert werden muß. Die Förderleistung einer solchen Einrichtung liegt vorzugsweise im Bereich von 1 ml/min bis 500 ml/min.

Als Plasmatrenneinrichtung werden an sich bekannte Plasmazentrifugen oder Plasmafilter bevorzugt, wobei Plasmafilter gegenüber Plasmazentrifugen noch den Vorteil aufweisen, daß sie ohne bewegte Teile arbeiten und eine schonendere Behandlung des Blutes gewährleisten. Außerdem gestatten Plasmafilter eine kontinuierliche Fahrweise. Gegebenenfalls kann

es vorteilhaft sein, eine Plasmazentrifuge und ein Plasmafilter hintereinander, und zwar die Zentrifuge nach dem Filter, anzuordnen.

Die Mischeinrichtung zum Beimischen der Spaltreagenzien zum Blutplasma kann beispielsweise in einem geschlossenen Rührgefäß bestehen. Zur Vermeidung bewegter Teile ist es jedoch auch möglich, zum selben Zweck eine mit Injektorwirkung arbeitende Mischdüse zu verwenden. Häufig genügt es aber auch schon ein T- oder Y-förmiges Rohrstück zu verwenden, in welchem die beiden Mischungskomponenten zusammengeführt werden. Zur besseren Durchmischung kann es bei Verwendung eines der zuletzt genannten Mischrohre vorteilhaft sein, nach dem Mischrohr eine Mischstrecke vorzusehen, in welcher in dem (gegebenenfalls noch nicht ausreichend durchmischten) Gemisch eine starke Turbulenz erzeugt wird. Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, die genannten Mischeinrichtungen auch in Kombination, d.h. hintereinander, anzuordnen bzw. andere als die hier beschriebenen zu verwenden.

Je nachdem wird für die angestrebte von den Spaltreagenzien im Blutplasma bewirkte Spaltreaktion eine längere Reaktionszeit benötigt, bevor die Behandlung des Blutplasmas in der künstlichen Niere wirksam durchgeführt werden kann. Zu diesem Zweck ist entweder der Durchmesser und/oder die Länge der von der Mischeinrichtung zur künstlichen Niere führenden Gemischleitung so zu bemessen, daß das Gemisch aus Blutplasma und Spaltreagenzien eine der erforderlichen Reaktionszeit entsprechende ausreichend lange Verweilzeit in der genannten Leitung erreicht, oder es ist stattdessen zum

selben Zweck zwischen der Mischeinrichtung und der künstlichen Niere ein ausreichendgroß bemessenes Puffergefäß vorzusehen.

Als künstliche Niere kann bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung eine an sich bekannte Dialyseeinrichtung oder ein ebenfalls an sich bekanntes Filter vorgesehen werden. Gegebenenfalls kann es auch vorteilhaft sein, sowohl eine Dialyseeinrichtung als auch ein Filter gemeinsam anzuordnen, und zwar so, daß die beiden genannten Einrichtungen hintereinander-, d.h. in Reihe, geschaltet sind. Weiterhin kann es auch bei Verwendung nur einer der beiden genannten Typen vorteilhaft sein, mehrere Einheiten in Reihenschaltung anzuordnen.

Bei der Verwendung eines Diafilters wird zweckmäßigerweise dem Blutplasma als Ersatz für die bei der Filtration abgetrennte Flüssigkeit eine entsprechende Menge einer physiologischen Kochsalzlösung zugemischt. Diese Zumischung der physiologischen Kochsalzlösung kann vor oder nach der Filtration erfolgen. Bei der vorliegenden Erfindung hat es sich als zweckmäßig erwiesen, die physiologische Kochsalzlösung dem Blutplasma vor der Filtration beizumischen, wobei hierzu zweckmäßigerweise dieselbe Mischeinrichtung wie für das Beimischen der Spaltreagenzien verwendet wird. Dabei können die physiologische Kochsalzlösung und die Spaltreagenzien bereits zuvor - d.h. bevor sie dem Plasma beige-mischt werden - miteinander vermischt werden. Für diesen Fall wird erfindungsgemäß eine Hilfsmischeinrichtung vorgeschlagen, die im Aufbau und in der Funktionsweise der Mischeinrichtung entsprechen kann, wie sie bereits oben ausführlich beschrieben wurde.

Falls es sich als erforderlich erweisen sollte, das die künstliche Niere verlassende Blutplasma teilweise wieder in die künstliche Niere zurückzuführen, so ist nach der künstlichen Niere eine von der Reinplasmaleitung weg-führende Rezirkulationsleitung vorzusehen, die vor der künstlichen Niere in eine der obengenannten Teile der erfindungsgemäßen Vorrichtung mündet, zweckmäßigerweise in die Gemischleitung, Weiterhin ist eine entsprechend bemessene Förderereinrichtung (Pumpe) anzuordnen, um den Rezirkulationsstrom zu erzeugen.

Es versteht sich von selbst, daß die erfindungsgemäße Vorrichtung darüber hinaus auch die erforderlichen Meß- und Regeleinrichtungen sowie Ventile und dergleichen aufweisen kann bzw. aufweist, wobei auf eine nähere Beschreibung derselben verzichtet wird, da sie bekannt und selbstverständlich sind und von jedem Durchschnittsfachmann erforderlichenfalls an geeigneter Stelle vorgesehen werden können.

Das gleiche gilt sinngemäß für die Mischeinrichtung und die Hilfsmischeinrichtung, denn es ist auch hierbei Sorge dafür zu tragen, daß die Spaltreagenzien dem Blutplasma in einer vorgegebenen Menge kontinuierlich zudosiert werden. Übliche Dosiereinrichtungen wie Dosierpumpen, Lochblenden, Feinstregelventile und dergleichen können ebenfalls als bekannt vorausgesetzt werden, so daß eine nähere Beschreibung derselben zum Verständnis der vorliegenden Erfindung nicht erforderlich ist.

Für die Mikrofiltration des Plasmas zur Abtrennung der zellulären Bestandteile eignen sich Membranen, wie sie

beispielsweise in den deutschen Offenlegungsschriften 3 006 880, 3 026 718, 3 042 110 beschrieben sind.

Membranen für künstliche Nieren stehen sowohl für die Dialyse als auch für die Diafiltration dem Fachmann in ausreichendem Maße zur Verfügung, wobei nach wie vor solche aus regenerierter Cellulose im Vordergrund stehen. Die im folgenden aufgeführten deutschen Offenlegungsschriften verweisen hier auf eine Anzahl von verschiedenen Membranen, die ohne weiteres im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können. Es sind dies die DE-Ösen 28 23 985, 28 42 935, 28 42 836, 28 42 957, 28 42 958, 28 48 601, 28 56 123, 29 32 761, 30 21 943 oder auch 30 49 247. Vorzugsweise werden die Membranen in Modulform eingesetzt.

Die Erfindung wird nun anhand der Zeichnung näher erläutert, wobei in den Figuren nur diejenigen Teile dargestellt sind, die zum Verständnis der Erfindung unbedingt notwendig sind, während Teile wie Ventile, Meß- und Regeleinrichtungen und dergleichen zur Vereinfachung nicht dargestellt sind. Es zeigt:

Figur 1 in schematischer Darstellungsweise eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ohne Zusatz- bzw. Hilfseinrichtungen, jedoch mit einer Blutpumpe,

Figur 2 in schematischer Darstellungsweise eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Zusatz- bzw. Hilfseinrichtung, jedoch ohne Blutpumpe.

Die in Figur 1 dargestellte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung besitzt eine Fördereinrichtung (Pumpe) 1, eine Plasmatreneinrichtung 2, eine Mischeinrichtung 3 und eine künstliche Niere 4. Die Fördereinrichtung 1 ist auf ihrer Saugseite 16 mit der Blutzuführleitung 5 und auf ihrer Druckseite 12 mit der ersten Verbindungsleitung 6 (Blutleitung) verbunden. Die erste Verbindungsleitung 6 führt von der Druckseite 12 der Fördereinrichtung 1 zur Bluteintrittsöffnung 13 der Plasmatreneinrichtung 2. Von der Plasmaaustrittsöffnung 14 der Plasmatreneinrichtung 2 führt die zweite Verbindungsleitung 7 (Plasmaleitung) zur Mischeinrichtung 3 und von dieser die dritte Verbindungsleitung 8 (Gemischleitung) zur künstlichen Niere 4. Von der künstlichen Niere 4 führt die vierte Verbindungsleitung 9 (Reinplasmaleitung) zu der Blutabführleitung 11, in welche auch die fünfte Verbindungsleitung (Dickblutleitung) 10 mündet, die mit der (Dick-)Blutaustrittsöffnung 15 der Plasmatreneinrichtung 2 verbunden ist. An der Mündung der fünften Verbindungsleitung 10 in die Blutabführleitung 11 wird das in der Plasmatreneinrichtung 2 eingedickte Blut wieder mit dem nunmehr entgifteten Blutplasma vermischt. Die Zugabe der Reagenzien erfolgt in der Mischeinrichtung 3.

Bei der in Fig. 2 dargestellten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung haben alle Teile, die auch in Fig. 1 dargestellt sind, dieselbe entsprechende Positionszahl und auch die gleiche Funktion und Bedeutung, wie sie bei der Beschreibung der Fig. 1 erläutert wurden. Darüber hinaus weist die in Fig. 2 dargestellte Ausführungsform noch folgende Einrichtungen bzw. Merkmale auf: Eine Hilfsmischeinrichtung 20, mit welcher die Spaltreagenzien vor

der Zugabe zum Blutplasma in einem beliebigen Lösungsmittel gelöst werden können, sowie ein Vorratsgefäß 21, welches über die Rohrverbindung 22 mit der Hilfsmischeinrichtung 20 verbunden ist und welches als Vorlage für die Dosiereinrichtung 23 dient, mit welcher es über die Rohrleitung 24 verbunden ist. Von der Dosiereinrichtung 23 führt eine weitere Rohrleitung 25 zur Mischeinrichtung 3. In die Mischeinrichtung 3 führt ein weiterer Anschluß 26, durch welchen dem Blutplasma beispielsweise eine physiologische Kochsalzlösung beigemischt werden kann. Zwischen der Mischeinrichtung 3 und der künstlichen Niere 4 ist ein Puffergefäß 17 angeordnet, durch welches die Verweilzeit des Gemisches aus Blutplasma und Spaltreagenzien (und gegebenenfalls physiologischer Kochsalzlösung) vor der Behandlung in der künstlichen Niere 4 erhöht wird. Die künstliche Niere 4 besteht bei dieser Ausführungsform aus zwei Einheiten 4a; 4b, beispielsweise zwei Dialyseeinrichtungen oder zwei Diafiltereinrichtungen oder eine Dialyseeinrichtung und einer Diafiltereinrichtung. Es können jedoch auch mehrere der genannten Einrichtungen in beliebiger Anzahl angeordnet sein. Durch die als ausgezogene Linie dargestellte Rohrführung werden die beiden Einrichtungen 4a; 4b parallel durchströmt. Bei der als gestrichelte Linie dargestellten Leitungsführung liegen die beiden Einheiten 4a; 4b in Reihe und werden daher nacheinander durchströmt. Diese Art der Schaltung läßt sich auch bei mehr als 2 Einheiten durch entsprechende Rohrleitungsführung erreichen. Hinter der künstlichen Niere 4 zweigt die Rezirkulationsleitung 18 ab, die vor der künstlichen Niere 4 in die dritte Verbindungsleitung 8 mündet und in welcher die den Rezirkulationsstrom bewirkende Fördereinrichtung 19 angeordnet ist. Durch entsprechende

30.1.77

3147377

- 19 -

A3GW32000

Bemessung der Rezirkulationsfördereinrichtung 19 kann ein beliebig hoher Rezirkulationsstrom erreicht werden, der durch entsprechende Regelorgane auf das jeweils zweckmäßigste Maß eingestellt werden kann.

Bei Verwendung einer Plasmazentrifuge erfolgt das Vereinigen der zellulären Bestandteile mit dem entgifteten Blutplasma durch Digerieren, so daß die in den Figuren 1 und 2 dargestellte fünfte Verbindungsleitung (Dickblutleitung) 10 entfallen kann.

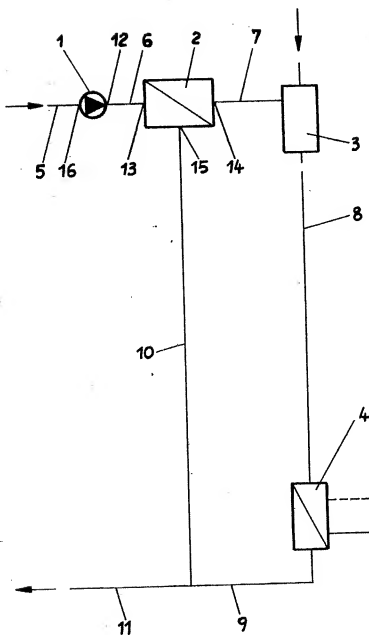


Fig. 1

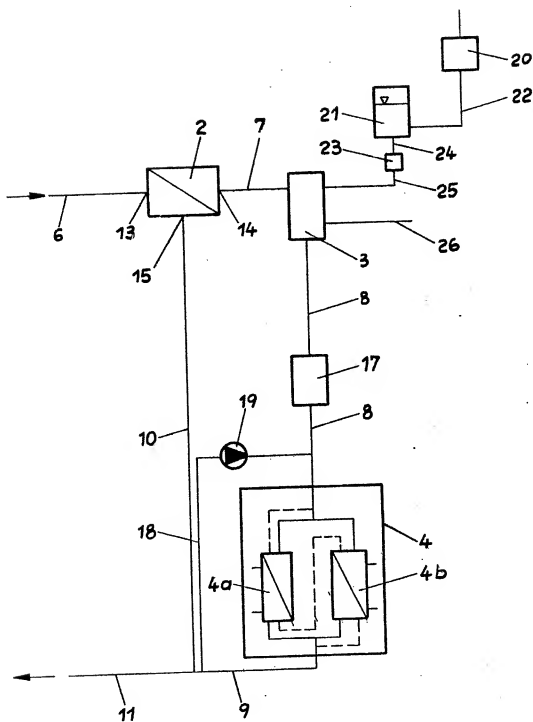


Fig. 2